

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PENURUNAN FRAKSI EJEKSI VENTRIKEL KIRI PADA PASIEN KANKER YANG MENDAPATKAN KEMOTERAPI DOKSORUBISIN DI RUMAH SAKIT KANKER DHARMAIS

FACTOR THAT AFFECT THE DECLINE OF LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION IN CANCER PATIENTS TREATED WITH DOXORUBICIN AT DHARMAIS CANCER HOSPITAL

Maifitrianti, Noorwati Sutandyo, Retnosari Andrajati

Jurusan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia
Rumah Sakit Kanker Dharmais
Email: mayfitrya@gmail.com

ABSTRAK

Doksorubisin masih sering digunakan dalam pengobatan kanker. Efek samping doksorubisin terhadap jantung perlu mendapatkan perhatian khusus. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh gambaran penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri dan faktor risiko yang mempengaruhinya pada pasien kanker yang mendapatkan kemoterapi doksorubisin di Rumah Sakit Kanker Dharmais (RSKD). Desain penelitian yang digunakan adalah *cross sectional*. Data diperoleh dari rekam medis pasien. Populasi adalah pasien kanker yang mendapatkan kemoterapi doksorubisin minimal 4 siklus periode Oktober 2011-Oktober 2013. Penilaian fungsi jantung didapatkan dari data *Echocardiography* jantung yaitu fraksi ejeksi ventrikel kiri sebelum kemoterapi dan setelah siklus terakhir kemoterapi. Penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ pada penelitian dinilai sebagai penurunan yang bermakna. Analisis statistik menggunakan *software Statistical Products Social Science* (SPSS) versi 18. Sebanyak 77 pasien memenuhi kriteria inklusi dan eklusi. Sebanyak 37 pasien (48,05%) mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $< 10\%$ dan sebanyak 28 pasien (36,36%) mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$. Hipertensi berpengaruh terhadap penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ secara bermakna ($p=0,032$). Jenis kelamin laki-laki dan radiasi dada kiri menunjukkan adanya kecenderungan berhubungan dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ ($p=0,095$ dan $p=0,051$). Doksorubisin dapat menyebabkan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ pada lebih dari sepertiga pasien kanker di RSKD dan faktor yang paling mempengaruhinya adalah komorbiditas hipertensi.

Kata Kunci: doksorubisin; faktor risiko; penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri

ABSTRACT

Doxorubicin was commonly used in the treatment of cancer. Doxorubicin side effect to the heart should received special attention. This study aimed to obtain the incidence of Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) decline and risk factors that associated in cancer patients received chemotherapy doxorubicin at Dharmais Cancer Hospital. The study design was cross-sectional. Data were collected from patient's medical records. Population were patients who got at least 4 cycles of doxorubicin chemotherapy on October 2011-October 2013. Assessment of cardiac function collected from echocardiography data consist of LVEF before chemotherapy and after the last cycle of chemotherapy. Decreased LVEF about $\geq 10\%$ assessed as significant reductions. Statistical analyses were performed by using Statistical Products Social Science (SPSS) software version 18. A total 77 patients fulfilled inclusion and exclusion criteria. Decreased LVEF after doxorubicin chemotherapy $< 10\%$ occurred in 48.05% of patients and decreased LVEF after doxorubicin chemotherapy $\geq 10\%$ occurred in 36,36% of patients. Hypertension significantly related with decline of LVEF $\geq 10\%$ ($p=0.032$). Male and left chest wall irradiation showed a trend decline of LVEF $\geq 10\%$ ($p=0.095$ and $p=0.051$). Doxorubicin can cause a decline of LVEF $\geq 10\%$ in more than a third of cancer patients in Dharmais Cancer Hospital and hypertension comorbidity has been found as the risk factor for development LVEF decline.

Keywords : *doxorubicin, risk factor, decline of left ventricular ejection fraction*

PENDAHULUAN

Kanker adalah salah satu penyakit yang menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia hingga saat ini. *International Agency for Research on Cancer* (IARC) melaporkan bahwa pada tahun 2008 sampai 2012 terjadi peningkatan jumlah kanker dari 12,7 juta menjadi 14,1 juta dan peningkatan kematian akibat kanker dari 7,6 juta menjadi 8,2 juta. Penyakit kanker yang paling banyak

dialami adalah kanker paru (13%), kanker payudara (11,9%) dan kanker kolorektum (9,7%). Kanker payudara merupakan kanker dengan kasus tertinggi yang dialami penduduk perempuan sedangkan kasus tertinggi kanker pada laki-laki adalah kanker paru (*International Agency for Research on Cancer*, 2012). Secara nasional prevalensi penyakit kanker pada penduduk semua umur di Indonesia tahun 2013 sebesar 1,4%

atau diperkirakan sekitar 347.792 orang. Penyakit kanker serviks dan payudara merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi di Indonesia pada tahun 2013 yaitu sekitar 0,8‰ dan kanker payudara sebesar 0,5‰ (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

Salah satu obat antikanker yang paling luas digunakan adalah golongan antrasiklin. Obat –obat yang termasuk dalam golongan antrasiklin antara lain doksorubisin, daunorubisin, idarubisin, epirubisin dan mitoksantron. Doksorubisin merupakan salah satu obat antikanker paling penting dalam praktik klinis, dengan aktifitas utama pada kanker payudara, endometrium, ovarian, testis, tiroid, lambung, kandung empedu, hati, dan paru-paru, pada sarkoma jaringan lunak, dan pada beberapa kanker anak. Efek samping doksorubisin yang dianggap serius salah satunya terhadap jantung yaitu kardiomiopati dilatasi (Chu & Sartorelli, 2012). Bovelli *et al.* (2010) menyimpulkan bahwa efek samping doksorubisin ini dapat menyebabkan terhentinya

pengobatan dan meningkatkan morbiditas.

Patogenesis penurunan fungsi jantung yang diinduksi oleh doksorubisin kompleks dan multifaktor (Octavia *et al.*, 2012).

Mekanisme penurunan fungsi jantung yang diinduksi oleh doksorubisin yang dilaporkan adalah adanya peningkatan stres oksidatif, yang dibuktikan dengan adanya peningkatan spesies oksigen reaktif dan peroksidasi lipid. Mekanisme lain yang dikemukakan antara lain adalah penurunan jumlah antioksidan dan sulfhidril, penghambatan sintesis asam nukleat dan protein, pelepasan amin vasoaktif, mempengaruhi fungsi adrenergik dan penurunan ekspresi gen spesifik jantung. Lebih dari satu mekanisme mungkin terlibat dalam penurunan fungsi jantung yang diinduksi oleh doksorubisin (Chatterjee *et al.*, 2010).

Hequet *et al.* (2004) melaporkan sebanyak 27,65% pasien yang mendapatkan doksorubisin dengan dosis kumulatif rata-rata 300 mg/m² memenuhi kriteria mengalami kardiomiopati subklinis dan hanya

satu pasien diantaranya yang berkembang menjadi gagal jantung kongestif. Penelitian oleh Khattry *et al.* (2009) menunjukkan bahwa 27% pasien mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $> 10\%$ pada penggunaan doksorubisin 300-450 mg/m². Chung *et al.* (2013) melaporkan sebanyak 29 dari 174 pasien (16,7%) mengalami penurunan fraksi ejeksi $> 10\%$ atau penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri di bawah 55% dari batas normal tanpa gejala gagal jantung. Penelitian oleh Kamelia (2008) di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) menunjukkan rata-rata penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien yang menggunakan doksorubisin setelah siklus keempat kemoterapi FAC (5-fluorourasil, adriamisin/doksorubisin, siklofosfami) dan CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, oncovin/vinkristin, prednison) adalah 12,5%. Namun pada penelitian ini tidak dilakukan evaluasi hubungan faktor-faktor risiko dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri.

Penurunan fungsi jantung pada penggunaan doksorubisin selain

dipengaruhi oleh dosis kumulatif, juga dapat dipengaruhi faktor lainnya yaitu jenis kelamin, usia, kombinasi dengan obat antikanker yang memiliki efek kardi toksik, penyakit komorbiditas (hipertensi, diabetes mellitus, penyakit jantung), riwayat radiasi pada dada kiri dan penggunaan obat selain obat antikanker yang juga bersifat kardi toksik (Ewer & Ewer, 2010).

Rumah Sakit Kanker Dharmais (RSKD) merupakan pusat rujukan pasien pasien dari seluruh Indonesia. Sampai saat ini, doksorubisin masih menjadi terapi standar di RSKD pada beberapa kanker seperti kanker payudara, limfoma, dan sarkoma. Oleh karenanya sangat penting untuk mengetahui bagaimana gambaran kejadian kardi toksistas dari doksorubisin dan apa saja faktor-faktor yang mempengaruhinya.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian studi *cross sectional* retrospektif yang dilakukan pada pasien di RSKD. Subyek penelitian adalah semua pasien kanker dewasa (usia > 18 tahun) yang didiagnosis

kanker dan telah menjalani kemoterapi doksorubisin 4 siklus atau lebih pada periode terapi Oktober 2011 sampai Oktober 2013 di RSKD, dan pasien yang memiliki data ECHO jantung yaitu berupa fraksi ejeksi ventrikel kiri sebelum siklus pertama kemoterapi dan setelah siklus terakhir kemoterapi. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap. Pengambilan data dilakukan terhadap data sekunder berupa data rekam medis dengan teknik pengambilan sampel adalah *total sampling*.

Variabel-variabel yang akan dikumpulkan adalah data demografi (usia, jenis kelamin), klinis (komorbiditas, riwayat radiasi di daerah dada, jenis kanker, keluhan klinis, dosis kumulatif dari doksorubisin, jenis kombinasi kemoterapi, dan penggunaan obat lain yang bersifat kardiotoxik) dan data penilaian fungsi jantung. Penilaian fungsi jantung didapatkan dari data ECHO jantung yaitu fraksi ejeksi ventrikel kiri sebelum siklus pertama kemoterapi dan setelah siklus terakhir kemoterapi.

Penurunan fungsi jantung dihitung berdasarkan selisih nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri sebelum dan setelah siklus terakhir kemoterapi doksorubisin. Penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ pada penelitian dinilai sebagai penurunan yang bermakna sedangkan jika fraksi ejeksi ventrikel kiri tidak mengalami penurunan atau penurunan $< 10\%$ dikategorikan normal. Penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri sebanyak $\geq 10\%$ merupakan salah satu parameter adanya penurunan fungsi jantung dan harus mendapatkan respon baik evaluasi secara klinis maupun laboratorium (*National Cancer Institute*, 2009).

Analisis statistik menggunakan *software* analitik prediktif *Statistical Products Social Science* (SPSS) 18. Analisis univariat dilakukan untuk mendapatkan distribusi frekuensi karakteristik (data demografi, klinis dan penilaian fungsi jantung). Uji Chi Square dan alternatifnya Fisher digunakan untuk melihat hubungan antara kejadian penurunan fungsi jantung dengan variabel bebas yaitu jenis kelamin, usia (< 60 tahun dan ≥ 60 tahun), komorbiditas (hipertensi,

diabetes mellitus, riwayat penyakit jantung), riwayat radiasi di dada kiri, dosis kumulatif (≤ 300 mg dan > 300 mg), dan kombinasi kemoterapi. Hasil uji dikatakan terdapat beda yang bermakna apabila $p < 0,05$ pada $\alpha = 5\%$ (Sabri & Hastono, 2006). Kemudian variabel bebas dengan nilai $P < 0,25$ pada analisis bivariat akan diikutsertakan dalam analisis multivariat dengan menggunakan regresi logistik untuk menganalisis faktor risiko penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ pada pasien yang menggunakan kemoterapi doksorubisin (Dahlan, 2012).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 77 pasien memenuhi kriteria sebagai sampel penelitian. Karakteristik umum subyek dapat dilihat pada tabel I. Lebih dari 80% adalah perempuan dengan rata-rata usia $48,04 \pm 12,16$ tahun. Rata-rata dosis kumulatif doksorubisin adalah $302,08 \pm 44,28$ mg/m². Sebanyak 70 sampel (90,9%) menggunakan obat kardi toksik non kemoterapi lain selama kemoterapi doksorubisin seperti golongan glukokortikoid, *Non*

Steroid Anti Inflammation Drug (NSAID), amitriptilin, eritromisin dan salbutamol. Rentang nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri sampel sebelum kemoterapi adalah 56,59%-81%, sementara setelah kemoterapi 39,07-77,87%. Berdasarkan uji beda dengan metode Wilcoxon terdapat perbedaan bermakna antara nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri sebelum dan setelah siklus terakhir kemoterapi dengan nilai $p = 0,000$. Sebanyak 37 pasien (48,05%) mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $< 10\%$ dan sebanyak 28 pasien (36,36%) mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$. Pada penelitian ini penurunan nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ dianggap sebagai penurunan fungsi jantung (*National Cancer Institute*, 2009).

Penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri setelah kemoterapi doksorubisin dilaporkan dapat berhubungan dengan penurunan fungsi jantung yang signifikan (Hunt, *et al.*, 2009; Nousiainen *et al.*, 2002; Chung *et al.*, 2013). Efek samping doksorubisin terhadap jantung yang dapat ditandai dengan adanya

Tabel I. Data demografi sampel penelitian

Karakteristik	Total (n=77)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Perempuan	62	80,5
Laki-laki	15	19,5
Kelompok Usia		
< 60 tahun	64	83,1
≥ 60 tahun	13	16,9
Komorbiditas		
Hipertensi	21	27,9
Diabetes mellitus	8	10,4
Riwayat penyakit jantung	6	7,8
<i>Old myocardial infraction (OMI)</i>	1	1,3
Kardiomegali	3	3,9
<i>Hypertension heart disease (HHD)</i>	2	2,6
Radiasi dada kiri	6	7,8
Jenis kanker		
Kanker payudara	43	55,8
Limfoma non-Hodgkin	24	31,2
Limfoma Hodgkin	7	9,1
Sarkoma	3	3,9
Jumlah siklus kemoterapi (siklus)		
4	9	11,7
5	0	0
6	58	75,3
7	5	6,5
8	5	6,5
Dosis kumulatif doksorubisin	302,08±44,28	
	mg/m ²	
≤300 mg/m ²	66	85,7
>300 mg/m ²	11	14,3
Kombinasi kemoterapi		
5-Fluorourasil, Adriamisin/ Dokorubisin, Siklofosfamid (FAC)	33	42,9
Rituximab, Siklofosfamid, Hidroksidaunorubisin/Doksorubisin, Oncovin, Prednison (RCHOP)	15	19,5
Siklofosfamid, Hidroksidaunorubisin/Doksorubisin, Oncovin, Prednison (CHOP)	9	11,7
Adriamisin/Dokorubisin, Bleomisin, Vinblastin, dan Dacarbazin (ABVD)	7	9,1
Taxan, Adriamisin/Dokorubisin (TA)	6	7,8
Adriamisin/Dokorubisin, Siklofosfamid (AC)	4	5,2
Ifosfamid, Adriamisin/Dokorubisin (IA)	3	3,9
Penggunaan obat kardiotosik lain	70	90,9
Rerata Nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri Sebelum kemoterapi (%)	69,24±5,77	

Tabel II. Hasil analisis bivariat faktor risiko penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ menggunakan kai kuadrat atau uji mutlak fisher

Variabel	Jumlah (%)	P value
Jenis kelamin (Laki-laki)	15 (19.5)	0,016*
Usia (≥ 60 tahun)	13 (16.9)	0,057
Kombinasi kemoterapi (FAC ^a)	33 (42.9)	0,550
Dosis kumulatif (>300 mg/m ²)	11 (14.3)	0,086
Hipertensi	21 (27.9)	0,010*
Diabetes mellitus	8 (10.4)	1,000
Riwayat penyakit jantung	6 (7.8)	0,182
Radiasi dada kiri	6 (7.8)	0,182
Penggunaan obat kardi toksik lain	70 (90.9)	1,000

Catatan: Data kategori dibandingkan menggunakan kai kuadrat atau uji mutlak Fisher

Tabel III. Hasil uji regresi logistik

Variabel	OR (95% CI)	P value
Jenis kelamin (Laki-laki)	3,448 (0,805-14,771)	0,095
Usia (≥ 60 tahun)	2,991 (0,678-13,184)	0,148
Dosis kumulatif (>300 mg/m ²)	3,793 (0,719-20,004)	0,116
Hipertensi	3,873 (1,126-13,327)	0,032*
Riwayat penyakit jantung	1,613 (0,182-14,273)	0,667
Radiasi dada kiri	7,085 (0,991-50,671)	0,051

*Hubungan signifikan pada taraf 0,05

penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri ini, oleh karena itu perlu mendapatkan perhatian khusus. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebanyak 37 pasien (48,05%) mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $<10\%$ dan sebanyak 28 pasien (36,36%) mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ setelah kemoterapi doksorubisin. Hasil ini konsisten dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang mengevaluasi adanya penurunan fraksi ejeksi

ventrikel kiri setelah kemoterapi doksorubisin, Chung *et al.* (2013) melaporkan sebanyak 29 dari 174 pasien (16,7%) mengalami penurunan fraksi ejeksi $> 10\%$ atau penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri dibawah 55% dari batas normal tanpa gejala gagal jantung. Khatry *et al.* (2009) melaporkan sebanyak 27% pasien mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $> 10\%$ dengan rentang dosis kumulatif doksorubisin 300-450 mg/m². Hequet *et al.* (2004) melaporkan sebanyak 27,65% pasien

yang mendapatkan doksorubisin dengan dosis kumulatif rata-rata 300 mg/m² memenuhi kriteria mengalami kardiomiopati subklinik.

Hasil analisa bivariat menunjukkan bahwa variabel jenis kelamin ($p=0,016$), usia ($p=0,057$), dosis kumulatif ($p=0,086$), hipertensi ($p=0,010$), riwayat penyakit jantung ($p=0,182$) dan radiasi dada kiri ($p=0,182$) dapat diikutsertakan dalam analisa multivariat karena nilai $p<0,25$ (Dahlan, 2012). Analisis multivariat dengan menggunakan uji regresi logistik menunjukkan bahwa faktor risiko yang berhubungan dengan terjadinya penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ adalah hipertensi ($p=0,032$). Sedangkan faktor lainnya yang memiliki kecenderungan mempengaruhi penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ adalah jenis kelamin laki-laki ($p=0,095$) dan radiasi pada dada kiri ($p=0,051$) (tabel III). Pada penelitian ini faktor usia dan dosis kumulatif tidak berhubungan dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ dengan nilai signifikansi masing-masing 0,148 dan 0,116.

Hipertensi merupakan faktor risiko kardiovaskular dan juga faktor risiko perkembangan penyakit gagal jantung kongestif (Hequet *et al.*, 2004). Pada penelitian ini ditemukan bahwa hipertensi merupakan faktor yang mempengaruhi penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri secara bermakna. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyimpulkan bahwa hipertensi dapat menjadi faktor risiko terjadinya penyakit gagal jantung kongestif pada penggunaan doksorubisin (Hershman *et al.*, 2008; Pinder *et al.*, 2007). Chung *et al.* (2013) juga melaporkan bahwa hipertensi memiliki kecenderungan berhubungan dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $>10\%$ ($p=0,053$). Namun pada penelitian yang dilakukan oleh Hequet *et al.* (2004) disimpulkan bahwa hipertensi tidak termasuk faktor resiko yang berhubungan dengan kejadian kardiomiopati subklinik.

Hubungan jenis kelamin dengan efek samping doksorubisin pada jantung masih menjadi kontroversi (Hequet *et al.*, 2004).

Hasil analisa multivariat pada penelitian ini menunjukkan bahwa jenis kelamin laki-laki memiliki kecenderungan mempengaruhi penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri ($p=0,095$). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hequet *et al.* (2004) pada 141 pasien dewasa yang mendapat kemoterapi berbasis doksorubisin yaitu menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin laki-laki dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri ($p=0,016$). Khatry *et al.* (2009) melaporkan bahwa jenis kelamin tidak mempengaruhi penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $>10\%$. Sementara itu Lipshultz *et al.* (1995) menemukan bahwa jenis kelamin perempuan menjadi faktor risiko terjadinya abnormalitas jantung setelah penggunaan doksorubisin pada kanker anak. Moulin *et al.* (2015) melaporkan bahwa toksisitas doksorubisin pada jenis kelamin laki-laki dan perempuan berbeda. Disfungsi mitokondria jantung dan *adenosine monophosphate-activated protein kinase* merupakan faktor penting

yang berperan dalam perbedaan efek doksorubisin pada laki-laki dan perempuan. Setelah 7 minggu pemberian doksorubisin (2 mg/kg/minggu) sampel laki-laki menunjukkan gejala kardiomiopati dengan atropi jantung, penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri dan level mortalitas 50%. Sebaliknya pada sampel perempuan tidak mengalami kematian dan fraksi ejeksi ventrikel kirinya hanya dipengaruhi secara moderate. Sampel laki-laki mengalami penurunan berat jumlah *adenosine monophosphate-activated protein kinase*. Selain itu marker biogenesis mitokondria dan jumlah kardioliipin juga mengalami penurunan pada sampel laki-laki.

Mekanisme dimorfisme seksual dari penurunan fungsi jantung yang diinduksi oleh doksorubisin belum diketahui pasti. Perbedaan aktifitas sel mast, stres oksidatif, *cardiolipin remodeling* dan metabolisme energi jantung telah dikemukakan memiliki peran penting dalam dimorfisme seksual dari penurunan fungsi jantung diinduksi doksorubisin. Estrogen dilaporkan memiliki efek kardioprotektif

melalui efek mencegah apoptosis, fibrosis dan hipertrofi. Namun masih perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah efek proteksi estrogen terhadap pengaruh doksorubisin pada jantung disebabkan oleh faktor-faktor tersebut (Sharkey *et al.*, 2015).

Radioterapi pada dada dapat menyebabkan gangguan pada jantung akibat adanya bagian dari jantung yang ikut terkena radiasi (Goethals *et al.*, 2002). Sejumlah literatur mendukung bukti hubungan antara radiasi dengan kerusakan pada jantung setelah radioterapi pada dada (Jones *et al.*, 2007; Hequet *et al.*, 2004). Perkiraan risiko relatif kejadian jantung fatal setelah radiasi pada dada kiri pasien kanker payudara adalah 1,0-2,2 (Bovelli *et al.*, 2010). Penelitian yang dilakukan oleh Hequet *et al.* (2004) menunjukkan bahwa radioterapi pada dada kiri merupakan faktor risiko penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada penggunaan doksorubisin ($p=0,04$). Radiasi mediastinum menyebabkan inflamasi dan fibrosis yang progresif pada struktur jantung. Penyakit jantung simptomatik terjadi

pada pasien yang mendapatkan radiasi mediastinum pada pasien yang menderita limfoma Hodgkin (Carver *et al.*, 2007). Sejumlah literatur mendukung bukti hubungan antara radiasi dengan kerusakan pada jantung setelah radioterapi pada dada. Radioterapi adjuvant memungkinkan peningkatan kelangsungan hidup, namun manfaatnya dibatasi oleh peningkatan mortalitas karena iskemia (Bovelli *et al.*, 2010).

Penelitian ini masih mempunyai banyak kekurangan dan keterbatasan seperti desain penelitian dan jumlah sampel. Desain *cross sectional* retrospektif hanya terbatas untuk mendeskripsikan suatu keadaan pada waktu tertentu saja dan belum dapat mengembangkan hubungan sebab akibat dari suatu efek (Sastroasmoro *et al.*, 2002). Sampel yang diperoleh pada penelitian ini relatif sedikit sehingga tidak diperoleh pasien dengan faktor risiko lainnya, seperti radiasi pada mediastinum dan hiperkolesterolemia radiasi mediastinum menyebabkan inflamasi dan fibrosis yang progresif pada struktur jantung. Penyakit

jantung simptomatik terjadi pada pasien yang mendapatkan radiasi mediastinum pada pasien yang menderita limfoma Hodgkin (Carver, *et al.*, 2007). Hiperkolesterolemia dikaitkan dengan peningkatan risiko mengalami penyakit jantung koroner dan peningkatan mortalitas serta mortalitas serebrovaskuler (Talbert. L., R., 2014).

KESIMPULAN

Penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ akibat penggunaan doxorubisin pada pasien di RSKD masih cukup tinggi yaitu 36,36%. Hipertensi secara bermakna mempengaruhi penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ dan jenis kelamin laki-laki dan radiasi pada dada kiri menunjukkan adanya kecenderungan mempengaruhi penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$.

DAFTAR PUSTAKA

- Bovelli, D., Plataniotis, G., & Roila, F., 2010, Cardiotoxicity Chemotherapy Agents and Radiotherapy Related Heart Disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 21, 277-282.
- Chatterjee, K, Zhang, J, Honbo, N, & Karliner, S, J., 2010, Doxorubicin Cardiomyopathy. *Cardiology*, **115** (2), 155-162.
- Chu, E & Sartorelli, A, C., 2012, Cancer Chemotherapy. In Katzung, G, B., Masters, M, S., & Trevor, J, A., (Eds.), *Basic & Clinical Pharmacology 12th Ed* (pp. 949-975). New York: McGrawHill.
- Chung, W, B., Yi, J, E., Choi, Y, S., Park, C, S., Park, W, C., Song, B, J., & Youn H, J., 2013, Early Cardiac Function Monitoring for Detection of Subclinical Doxorubicin Cardiotoxicity in Young Adult Patients with Breast Cancer. *Journal of Breast Cancer*, **16**(2), 178-183.
- Dahlan, S, M. , 2012, *Analisis Multivariat Regresi Linier*. PT. Epidemiologi Indonesia: Jakarta
- Ewer, S. M., & Ewer, M. S., 2010. Cardiotoxicity of Anticancer Treatments: What Cardiologist Needs to Know. *Nature Reviews Cardiology*, 7, 564-75.
- Goethals, I., De Winter, O., De Bondt, P., et al., 2002, The clinical value of nuclear medicine in the assessment of irradiation-induced and anthracycline-associated cardiac damage. *Annals of Oncology*, 13, 1331-1339.
- Hershman L, D., McBride, B, R., Eisenberger, A., Wei Yann., Grann, R, V., & Jacobson J., 2008, Doxorubicin, Cardiac

- Risk Factor, and Cardiac Toxicity in Elderly Patients With Diffuse B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 26.
- Hequet, O., Lee, Q. H., Moullet, I., Pauli, E., Salles, G., Espinouse, D., Dumontet, C., Thieblemont, C., Arnaud, P., Antal D., Bouafia, F., & Coiffier, B., 2004, Subclinical Late Cardiomyopathy After Doxorubicin Therapy for Lymphoma in Adults. *Journal of Clinical Oncology*, 22 (10).
- Hunt, S, A., Abraham, W, T., Chin, M, H., Feldman, M, A., Francis, S, G., Ganiats, G, et al., 2009, Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for The Diagnosis and Management Of Heart Failure in Adults: a Report of The American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task. Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College Cardioogyl*, 53:e1–90.
- International Agency for Research on Cancer., 2012, *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence Mortality and Prevalence Wordwide in 2012*. Retrived from website: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- Kamelia, T., 2008, Perubahan Konsentrasi Amino Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) dan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri pada Pasien Kemoterapi Doksorubisin. *Tesis*. Jakarta: Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FKUI.
- Kementerian Kesehatan RI., 2013, *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Khattry, N., Malhotra, P., Grover., A, Sharma, C, S., & Varma, S., 2009, Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Adult Indian Patients on Chemotherapy. *Indian Journal Medical and Paediatric Oncology*, 30 (1).
- Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ., 2007, Early breast cancer: therapy and cardiovascular injury. *Journal of the American College of Cardiology.*; 50: 1435–1441.
- Lipshultz, S, E., Lipsitz, S, R., Mone, S, M., et al., 1995, Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *The New England Journal of Medicine*, 332, 1738–1743.
- Lu, P. , 2005, Monitoring Cardiac Function in Patients Receiving Doxorubicin. *Seminars in Nuclear Medicine*, 35, 197–201.
- Moulin, M., 2015, Sexual Dimorphism of Doxorubicin-Mediated Cardiotoxicity: Potential Role of Energy Metabolism Remodeling. *Circulation: Heart Failure*. 8 (1): 98-108.
- National Cancer Institute, 2009, *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0*. National Cancer Institute, U.S Departement Of Health and Human Services.

- National Cancer Institute., 2013, *Breast Cancer Treatment*. National Cancer Institute, U.S Departement Of Health and Human Services.
- Nousiainen, T., Jantunen, E., Vanninen, E., & Hartikainen J., 2002, Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *British Journal of Cancer*, 86, 1697–700.
- Octavia, Y., Tocchetti, G, C., Gabrielson, L, K., Janssens, S., Crijns, J, H., & Moens, L, A., 2012, Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy: From Moleccular Mechanism. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **52**, 6, 1213-1225.
- Pinder, C. M., Zhigang, D., Goodwin, S. J., Hortobagyi, N. G., & Giordano, H. S., 2007, Congestive Heart Failure in Older Women Treated With Adjuvant Anthracycline Chemotherapy for Breast Cancer. *Journal Clinical of Oncology*, 25 (25).
- Putt M., et al., 2015, Longitudinal Changes in Multiple Biomarkers Are Associated with Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *Clinical Chemistry* **61**.9 : 1164-1172.
- Sabri, L., & Hastono, S. P., 2006, *Statistik Kesehatan* (pp. 153). Jakarta: PT Rajagrafindo.
- Sastroasmoro, S & Ismael, S., 2002, *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta: CV Sagung Seto.
- Talbert. L., R., 2014, Hyperlipidemia. Dalam J.T. Dipiro, R. L. Talbert, & G.C. Yee (Eds.), *Pharmacotherapy: a Patophysiologic Approach* edisi ke-9. New York: McGrawHill.